جلد ۱، شماره ۱ (بهار و تابستان ۱۴۰۰) صص ۸۲-۶۹
شناسه DOI. 10.22067/tmsj.2021.41183
https://tmsj.um.ac.ir
مقاله علمی-ترویجی، ترجمه

ریاضیات زیستی چیست و کاربرد آن چگونه است؟

آونر فریدمن
مترجم: امین‌اله خسروی[۱]

[۱]دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی مشهد
amin.khosravi@mail.um.ac.ir

چکیده. مقاله زیر ترجمه‌ای است از مقاله‌ی
A. Friedman, *What is Mathematical Biology and how useful is it?*
Notices Amer. Math. Soc. **57** (2010), no. 7, 851-857.
این مقاله توسط آونر فریدمن، استاد برجسته دانشگاه و مدیر سابق انستیتوی علوم زیستی ریاضی در دانشگاه ایالتی اوهایو، نوشته شده است. در این مقاله، نویسنده تلاش داشته است تا به گونه‌های مختلف نقش متقابل ریاضیات و زیست شناسی را آشکار سازد و با ارائه مثال‌هایی این موضوع را توصیف نماید.

۰. سرآغاز

در سال‌های اخیر شاهد پیشرفت بی‌سابقه ای در زمینه علوم زیستی بوده‌ایم. شاید بارزترین رویداد، اتمام پروژه ژنوم انسانی باشد که نخستین گام برای درک ژنتیکی مولکولی اندامواره‌های انسان است. کشف ژن‌های غیر رمزگذار و همچنین درک ژرف‌تر دستگاه ژنومیک/پروتئومیک، با سرعتی بسیار به پیشرفت زیست‌شناسی انجامید. پیشرفت‌ها در مبارزه با بیماری‌های زوال آفرین مغز مانند آلزایمر، پارکینسون و ALS و همچنین

2020 Mathematics Subject Classification. 34B15, 35C10

کلید واژگان. ریاضیات زیستی، کاربرد ریاضی در علوم زیستی و پزشکی.
تاریخ: دریافت ۱۳۹۹/۱۰/۱۰ پذیرش ۱۴۰۰/۶/۱۰.

در مدیریت عوامل مخاطره آفرین برای سلامتی مانند AIDS، حشرات ناقل بیماری، و مقاومت به پادزیست (آنتی‌بیوتیک) به طور پیوسته گزارش می‌شوند. جامعه خواستار آن است که پژوهش‌های بنیادین، از طریق درک ژرف‌تر از ساز و کار بیماری و درمان بهتر پزشکی، هرچه سریع‌تر به زندگی طولانی‌تر و با کیفیت بالاتر بیانجامد. ازاین‌رو، در دستورکار ملی، بسیاری از زمینه‌های علوم زیستی از اولویت بالاتری برخوردار‌اند.

در پس سرخط‌ها، پیشرفت‌های حیرت‌انگیز در علوم پایه و فن‌آوری نهفته است، از جمله تصویربرداری پزشکی، مهندسی زیستی در مقیاس نانو و آرایه‌های بیان ژن. این فن‌آوری‌ها به سرعت مجموعه‌های بزرگی از داده‌های بدون ساختار را تولید کرده و محققان را قادر به توضیح سازوکارها و مسیرهای اساسی زیست پزشکی کرده‌اند. این انفجار نتایج تجربی، توانایی پژوهشگران را در آمایش داده‌ها و گرفتن دانش از آن‌ها به چالش کشیده است.

بنابراین پیدایش مدل‌ها و فراهم بودن مجموعه‌های داده بزرگ که به آناکاوی [=آنالیز] کمی نیاز دارند، به همراه پشتیبانی عمومی بالا از پیشرفت‌های رو به رشد در علوم زیستی، فرصتی بزرگ برای علوم ریاضی فراهم آورده است. برای بهره‌برداری موفقیت‌آمیز از این فرصت، نیاز است که ریاضی‌دانان، پیش از آنکه قدرت ریاضیات را به عرصه ظهور برسانند، زبان دانشمندان علوم زیستی را، در حدی که بتوانند زیست شناسی پایه را به اندازه کافی دریابند، بیاموزند. گرچه که می‌توان انتظار داشت روش‌های هم‌اکنون ثابت شده در علوم ریاضی به‌سرعت به کار آیند، اما بی‌گمان آناکاوی کمّی مسائل اساسی در علوم زیستی، به ایده‌ها و تکنیک‌های جدید نیاز دارد. در واقع، از دیدگاه دراز مدت، کاربردهای زیستی زمینه‌های جدیدی در ریاضیات راه‌اندازی می‌کنند، برای نمونه، شکل‌گیری الگو در معادلات واکنش- انتشار و مسائل ترکیبیاتی که در زمینه هم‌ترازی توالی‌ها مطرح می‌شوند. هم‌اکنون چندین گروه تحقیقاتی ریاضی زیستی در گروه‌های ریاضیات، آمار، علوم کامپیوتر، و زیست شناسی و همچنین مراکز آمار زیستی در مراکز تحقیقات پزشکی در سراسر کشور (آمریکا) وجود دارند. افزون بر این، موضوعات جداگانه ریاضیات زیستی در برنامه‌های برخی از موسسات ریاضی در ایالات متحده گنجانده شده‌اند. با این حال، اندازه فعلی جامعه علوم ریاضی زیستی در مقایسه با تقاضاهای موجود برای علوم زیستی، نسبتا کوچک است. بنابراین، نیاز است تا ریاضیدانان و آماردانان را به این حیطه سوق داد تا بتوان نسل جدیدی از پژوهشگران همسنج‌تر را پرورش داد.

این چالش‌ها ما را برآن داشت تا موسسه علوم ریاضیات زیستی در دانشگاه ایالتی اوهایو را به عنوان یکی از موسسات ریاضی NSF/DMS راه اندازی کنیم. این موسسه در پاییز ۲۰۰۲ شروع به کار کرد و به عنوان اولین مدیر این موسسه، از نزدیک شاهد شور و شوق هزاران بازدید کننده، اعم از ریاضیدان و زیست‌شناس، بوده‌ام. در این مقاله مایلم قسمتی از دانشی که به عنوان مدیر و پژوهشگر در MBI بدست آورده‌ام را در اختیار جامعه ریاضی قرار دهم.

۲. ریاضیات زیستی چیست؟

اگر سنجه یا واحد فیزیک اتم باشد، واحد زندگی سلول است؛ اما یک سلول بینهایت پیچیده‌تر است. یک سلول در پستانداران به طور معمول دارای ۳۰۰ میلیون مولکول است. برخی از آن‌ها بسیار بزرگ هستند. مانند مولکول‌های DNA که از میلیون‌ها اتم تشکیل شده‌اند. اما یک سلول تنها مجموعه ای بزرگ از مولکول‌ها نیست. سلول کنترل و نظم را در بین مولکول‌های خود خفظ می‌کند، مانند ساخت و ساز در پروتئین -DNA RNA. یک سلول مواد مغذی را جذب می‌کند و برای انجام عملکردهای خاص مانند ترشح مواد شیمیایی و یا جذب عوامل بیماری زا، زیست توده تولید می‌کند. سلول‌ها با حرکت به‌سوی منابع مغذی یا با آرام ماندن در هنگام کمبود منابع، خود را با خردمحیط خود سازگار می‌کنند و در هنگامی که شرایط مساعد است، تکرار می‌گردند. ازاین‌رو مدل سازی ریاضی فرایندهای سلولی، کاملا چالش برانگیز است [۱]. افزون براین، از آنجا که بدن انسان دارای 10^{13} سلول با گونه‌ها و کارکردهای گوناگون است که همیشه در حال رد و بدل کردن پیام با یکدیگر هستند، کاملا روشن است که مدل‌های ریاضی حاصل از فرآیندهای زیستی به شدت چالش برانگیزند. حتی از موفق‌ترین مدل‌ها تنها می‌توان انتظار داشت که فقط با شرایطی محدود کنار بیایند و همه متغیرها به‌جز مهمترین آن‌ها را نادیده بگیرند.

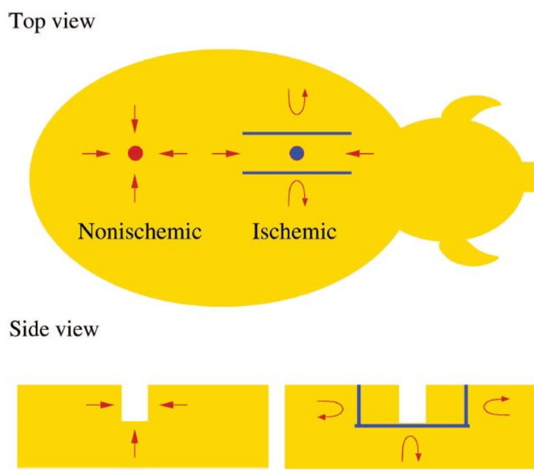
کار در ریاضیات زیستی همکاری بین یک ریاضیدان و یک زیست‌شناس است. زیست‌شناس مساله‌های زیستی را به‌میان می‌آورد و با مجموعه‌ای از آزمایش‌ها آن‌ها را توصیف می‌کند درحالی که ریاضیدان یک مدل را توسعه می‌دهد و آن‌را شبیه‌سازی می‌کند.

برای توسعه یک مدل، برای نمونه برحسب یک دستگاه معادلات دیفرانسیل، ریاضیدان باید نموداری از روابط بین متغیرهای زیستی معین کند و پارامترهای نرخ را مشخص کند. به طور معمول برخی از این پارامترها در منابع یافت نمی‌شوند و بایستی تخمین زده شوند. این پارامترها در فرایندی تکرار شونده از شبیه‌سازی‌ها، با هدف دستیابی به برازشی خوب با داده‌های تجربی، تعیین می‌گردند. در این فرایند ممکن است تکرارهای بسیاری انجام شود. ازاین‌رو زمان‌بر نبودن محاسبات در هر شبیه‌سازی بسیار مهم است. سرانجام هنگامی که شبیه‌سازی‌های مدل با نتایج تجربی مطابقت داشته باشد، آنگاه ممکن است این مدل را بتوان به عنوان یک مدل سودمند برای پیشنهاد فرضیه‌های جدید که از لحاظ زیست شناسی آزمایش‌پذیر می‌باشند، در نظر گرفت. این فرضیه‌ها ممکن است، برای نمونه، با افزایش در یک یا چند پارامتر نرخ در مدل، یک درمان خاص را پیشنهاد دهد.

این پرسش که ''ریاضیات زیستی چگونه می‌تواند مفید باشد؟'' در دو بخش قابل بحث است. آیا ریاضیات زیست شناسی را غنی‌تر می‌سازد، و آیا زیست‌شناسی الهام بخش ریاضیات جدید است؟ در ادامه نمونه‌هایی از پژوهش‌های انجام شده درموسسسه ریاضیات زیستی ارائه می‌دهیم که نشان می‌دهد هر دو زمینه دانش برای یکدیگر سودمند هستند.

۰۳ زخم‌های ایسکمی

زخم‌های های مزمن مساله‌ای جهانی در حیطه بهداشت عمومی است که تنها در ایالات متحده سالیانه ۶/۵ میلیون نفر درگیر آن هستند. آنچه که موجب زخم‌های ایسکمی[۱] (کمبود جریان خون) می‌شود، عوارض عروقی است که معمولا با زخم‌های مشکل‌دار مرتبط هستند و پاسخ بهبودی را به سرعت مختل می‌کنند. اخیراً آزمایش‌هایی با مدل خوک برای مطالعه روند بهبودی زخم تحت رویکردی پیش بالینی (وابسته به دوران پیش از بروز نشانه‌های بیماری) توسط روی و همکاران انجام پذیرفت [۱۷]. در آن آزمایش‌ها، نخست یک فلپ پوستی دو ساقه‌ای [۲] با ضخامت کامل ایجاد شد به گونه‌ای که خون‌رسانی از زیر و لبه‌های دو طول فلپ انجام نشود. شکل ۱ را ببینید. سپس یک زخم دایره‌ای (زخم ایسکمی) وسط فلپ و زخمی دیگر (زخم غیر ایسکمی)



شکل ۱: بخشهای آبی نشان دهنده موانع گردش خون است که با استفاده از فلپ دو ساقه‌ای ایجاد می شود و فلشهای قرمز گردش خون در نزدیکی زخم را نشان می دهند.

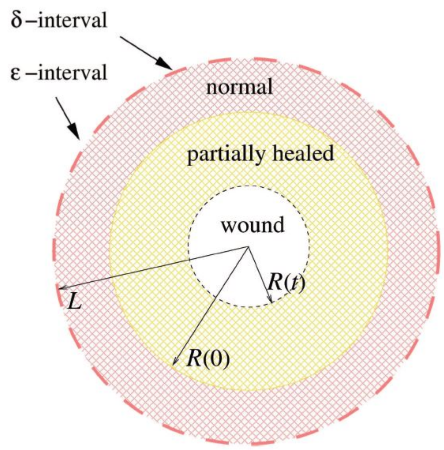
در جایی دیگر روی پوست حیوان ایجاد شد. به منظور تعین استراتژی‌های درمانی که می‌توانند به بهبود زخم‌های ایسکمی کمک کنند، زو و همکاران [۱۸] مدلی ریاضی را توسعه دادند که در بر گیرنده متغیرهای اصلی درگیر در مرحله بسته شدن زخم در روند بهبودی است. این متغیرهای اصلی عبارتند از: گونه‌های مختلف خون و سلول‌های بافتی، سیگنال‌های شمیایی و تراکم بافتی. این مدل برحسب یک دستگاه معادلات دیفرانسیل جزئی، در یک حوزه ویسکوالاستیک تا حدی بهبود یافته فرمول‌بندی شد، جایی که قسمتی از مرز، یعنی سطح زخم باز، یک مرز آزاد است که از قبل مشخص نیست. اما هر شبیه‌سازی از مساله مرز آزاد در هندسه سه بعدی زمان بسیار زیادی را می‌گیرد. بنابراین چالش پیش‌رو این بود که چگونه هندسه را ساده کنیم در حالی که هنوز شرایط زخم ایسکمی را تحمیل می‌کنیم. زو و همکاران [۱۸] فرض کردند که زخم، همان‌گونه که در شکل

[۱] ischemic wounds

[۲] bipedicle dermal flap

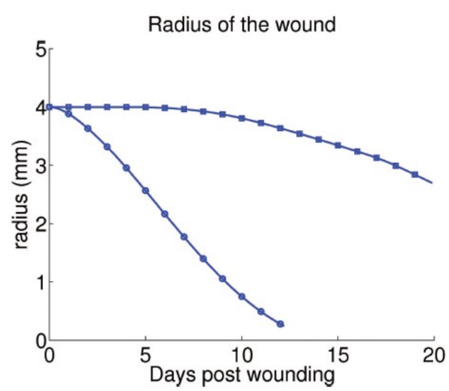
۲ نشان داده شده است، دایره‌ای شکل است و اینکه در محیط دایره، برش‌های کوچکی با سایز δ در $r = L$ تشکیل می‌شوند که با برش‌های مجاور با فاصله ε از هم جدا می‌شوند.

با میل دادن ε و δ به سمت صفر، با نسبت‌هایی مناسب، و با به‌کارگیری قضیه همگن‌سازی، آن‌ها نتیجه



شکل ۲: زخم باز ناحیه دایره‌ای $0 \le r \le R(t)$ است، ناحیه جزئاً بهبود یافته چنبره $R(t) \le r \le R(0)$ است و بافت سالم طبیعی ناحیه $R(0) \le r \le L$ می‌باشد.

گرفتند بعد از اینکه بریدگی‌ها بوجود آیند، برای هر شرط مرزی $u = u_s$ (برای جوابی از $\Delta u = f$) در $r = L$ و پیش از آنکه بریدگی‌ها به یک شرط مرزی درآیند، داریم $(1-\alpha)(u-u_s) + \alpha\frac{\partial u}{\partial r} = 0$ که درآن α معیاری برای سنجش ایسکمی است؛ α نزدیک به ۱ به معنای ایسکمی شدید است. در شکل ۳ می‌توان شبیه‌سازی‌های مربوط به شعاع زخم‌های ایسکمیک باز و غیر ایسکمیک را در زمان ۲۰ روز دید. نتایج دارای



شکل ۳: شعاع ایسکمی ($\alpha = 0.92$) و غیر ایسکمی ($\alpha = 0$) در طول بازه زمانی ۲۰ روز. زخم غیرایسکمی پس از ۱۳ روز بسته می‌شود در حالی که زخم ایسکمی بهبود نمی‌یابد.

مطابقت بسیار زیادی با نتایج تجربی روی و همکاران [۱۷] دارد. اکنون این مدل به‌عنوان ابزاری برای پیشنهاد

فرضیه‌های آزمایش‌پذیر زیستی در زمینه بهبود زخم مورد استفاده قرار می‌گیرد، درنتیجه نیاز به گمانه زنی و انجام آزمایش‌های زمان‌بر روی حیوانات، کاهش می‌یابد.

۴. مسائل مرز آزاد الهام گرفته از سرطان

نظریه ریاضی مربوط به مسائل مرز آزاد طی ۴۰ سال گذشته بسیار گسترش یافته است، اما دامنه کاربردهای جدید در حد متوسط باقی مانده است. اخیراً تغییرات بافت شناسی در زیست شناسی مدل‌های جدیدی را ارائه داده و الهام بخش نظریه‌های جدیدی بوده است. برای نمونه می‌توان از رشد تومور، بهبود زخم، و زیست شناسی تکاملی نام برد. ما در اینجا مدل‌های مربوط به تومور را بررسی خواهیم کرد و به توصیف دسته‌ای جدید از مسائل مرز آزاد مرتبط با انشعابات تقارن-شکن[۳] از یک تومور کروی، و پایداری آن می‌پردازیم.

توموری را در نظر بگیرید که ناحیه $\Omega(t)$ را در زمان t در بر گرفته است و فرض کنید تمام سلول‌های داخل $\Omega(t)$، سلول‌های توموری یکسان هستند و به طور یکنواخت توزیع شده‌اند. با توجه به تکثیر سلولی، این ناحیه گسترش خواهد یافت، اما فقط تا زمانی که منابع مغذی σ به اندازه کافی برایش موجود باشد. فرض می‌کنیم که σ در سیستم انتشار زیر صدق کند:

$$\sigma_t - \Delta\sigma + \sigma = 0 \quad \text{in } \Omega(t), \quad \sigma = 1 \quad \text{on } \partial\left(\Omega(t).\right)$$

همچنین فرض می‌کنیم نرخ تکثیر S به‌طور خطی وابسته به σ باشد. به عبارتی:

$$s = \mu(\sigma - \tilde{\sigma}) \qquad (\mu > 0,\ 0 < \tilde{\sigma} < 1);$$

به سخن ساده‌تر، اگر $\sigma > \tilde{\sigma}$ تومور گسترش می‌یابد و اگر $\sigma < \tilde{\sigma}$ تومور جمع می‌شود. بنابر قانون بقاء جرم، $\operatorname{div}\overrightarrow{\nu} = 0$ که در آن $\overrightarrow{\nu}$ سرعت سلول‌های داخل تومور است. با فرض قانون دارسی[۴] $\overrightarrow{\nu} = -\nabla p$ که در آن p فشار درونی است، خواهیم داشت:

$$-\Delta p = \mu(\sigma - \tilde{\sigma}) \ \text{ in } \Omega(t).$$

ما شرایط مرزی

$$\sigma = \kappa \ \text{ on } \partial(\Omega(t)), \qquad (\kappa \text{ انحنای متوسط است})$$

که نشان‌دهنده نیروهای چسبندگی بین سلول‌ها در مرز است، و همچنین شرط پیوستگی

$$V_n = \overrightarrow{\nu}.\overrightarrow{n} = -\frac{\partial p}{\partial n} \text{ on } \partial\Omega(t),$$

---

[۳] symmetry–breaking bifurcations

[۴] Darcy's law

که در آن V_n سرعت مرز آزاد در جهت بردار نرمال برون‌سوی $\overrightarrow{n}$ است، معرفی می‌کنیم.

ثابت مي‌شود که برای هر $\tilde{\sigma}$، μ-خانواده‌ای از جواب‌های به‌طور شعاعی متقارنِ ایستا با شعاع R و تنها وابسته به $\tilde{\sigma}$ موجود است به‌طوری که

$$\frac{1}{R^2}(R\coth R - 1) = \frac{\tilde{\sigma}}{3}, \quad \sigma(r) = \frac{R}{\sinh R}\frac{\sinh r}{r},$$
$$P(r) = C - \mu\sigma(r) + \frac{\mu}{\sigma}\tilde{\sigma}r^2.$$

که در آن $C = \frac{1}{R} + \mu - \frac{\mu}{\sigma}\tilde{\sigma}R^2$. زمانی که $\tilde{\sigma}$ از یك به صفر تغییر می‌کند، شعاع R از صفر به بینهایت تغییر می‌کند.

مساله ایستا برای سوالاتی مناسب است که به طور طبیعی در حیطه آنالیز انشعابی مطرح می‌شوند که در آن μ پارامتر انشعاب می‌باشد. در [۱۴]، [۵] و [۷] نشان داده شده است که، برای R داده شده، خانواده‌ای از شاخه‌های انشعاب تقارن شکن از جواب‌هایی که از $\mu = \mu_n(R)$ شروع می‌شوند وجود دارند که در آن $0 < \mu_2 < \mu_3 < \cdots < \mu_n < \cdots$،

$$\mu = \mu_n + \epsilon\mu_{n,1} + O(\epsilon^2)$$
$$r = R + \epsilon Y_{n,0}(\theta) + O(\epsilon^2),$$

و $Y_{n,0}$ همساز کروی از درجه $(n, 0)$ است. افزون براین، جواب‌های کروی مجانباً پایدار هستند (وقتی $t \to \infty$)، هرگاه $\mu < \mu_*(R)$ و این جواب‌ها به‌طور خطی ناپایداراند (وقتی $t \to \infty$)، هرگاه $\mu > \mu_*(R)$. در اینجا اگر $R > \overline{R}$، آن‌گاه $\mu_*(R) = \mu_2(R)$ و اگر $R < \overline{R}$، آن‌گاه $\mu_*(R) < \mu_2(R)$ که در آن $\overline{R} = 0.62207\cdots$ جوابی از یک معادله غیر جبری است. در حالت $R > \overline{R}$، اولین نقطه انشعاب μ_2 ترابحرانی[۵] است، با یک شاخه که به طور خطی پایدار است و شاخه دیگر ناپایدار است [۱۲]. نتایج انشعاب به حالتی که قانون دارسی با معادلات استوکس ([۱۰] و [۱۱]) جایگزین شوند، توسعه یافته است؛ این توموری را مدل‌سازی می‌کند که در یک بافت شبه مایع، مثلا در غدد پستانی و یا در مغز، در حال رشد است. اما در این حالت اولین شاخه انشعاب دارای مرزی با تعداد زیاد انگشت می‌باشد:

$$r = R + \sum Y_{n^*(R),0}(\theta) + O(\epsilon^2),$$

که در آن هنگامی که $r \to \infty$، $n^*(R) \to \infty$. تعبیر زیستی بدین گونه است که هنگامی که یک تومور کروی در یک بافت شبه مایع ناپایدار می‌شود، این باعث رشد ضایعات انگشت مانند زیادی می‌شود؛ از این رو خطر فراگستری[۶] تومور بیشتر می‌شود.

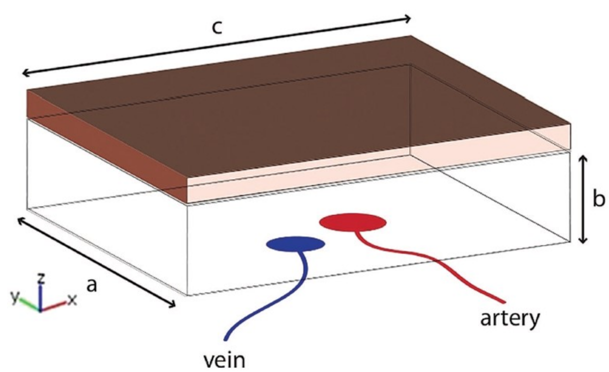
[۵] transcritical

[۶] metastasis

در [۲]، مدل‌های توموری با انواع گوناگون تومور (در حال تکثیر، غیرفعال و مرده) از لحاظ ریاضی آنالیز شده‌اند، اما وجود جواب‌های کروی ایستا و انشعاب‌هایشان و پایداری، اغلب یک مساله باز باقی مانده است.

۵. انتقال بافت جراحی

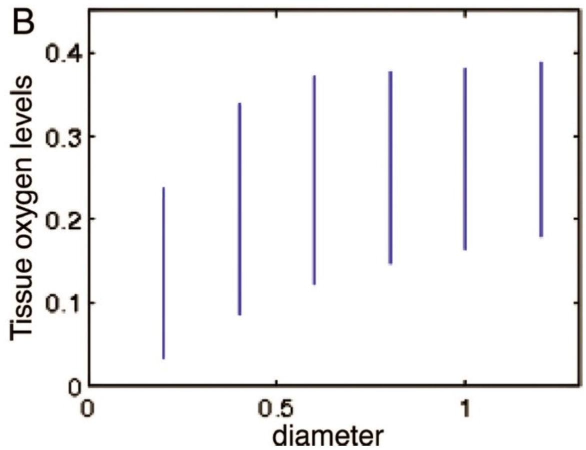
جراحی میکروسکوپی ترمیمی یک روش بالینی است که برای انتقال مقادیر زیادی از بافت بیمار از یک مکان به مکان دیگر به منظور بازگرداندن ناهنجاری‌های جسمی ناشی از ضربه، تومور یا ناهنجاری های مادرزادی مورد استفاده قرار می‌گیرد. روال کار در این زمینه، انتقال بافت با استفاده از رگ‌های خونی است که به‌طور فزاینده کوچکتر است، باعث کاهش مشکلات مرتبط با برداشت بافت می‌شود اما احتمال اینکه خون‌رسانی به بافت انتقال‌دهنده برای بهبودی کافی نباشد را افزایش می‌دهد. فلپ‌های جراحی در حال حاضر بر اساس میزان خون رسانی در رگ طراحی شده‌اند. با این حال، هیچ شیوه عینی برای کمک به جراح در تصمیم‌گیری در مورد میزان انتقال یک فلپ با توجه به قطر رگ سوراخ کننده وجود ندارد. گر فلپ جراحی بیش از اندازه بزرگ باشد، ممکن است بخشی از آن دچار ایسکمی شده و از بین برود و این نیاز به جراحی دیگری دارد.
یک مدل ریاضی توسط ماتساوینوس و همکاران [۱۵] برای تعیین انتقال اکسیژن در یک فلپ مستطیلی با یک رگ سوراخ کننده ساخته شده است. شکل ۴ را ببینید.



شکل ۴: لایه رنگی بالا شامل درم ، اپیدرم و شبکه زیر پوستی است. لایه پایین نشان دهنده بافت چربی است. شریان و ورید سوراخ کننده در پایین فلپ قرار دارد.

مدل بر اساس یک رویکرد چند فازی طراحی شده است که فرض آن بر این است که فلپ تشکیل شده است از سلول های بافت، سلول‌های خونی شریانی و سلولهای خونی وریدی با کسر حجمی $\theta_a(x)$، $\theta_c(x)$ و $\theta_v(x)$. بدین ترتیب این مدل شامل سه معادله انتقال/ انتشار برای غلظت اکسیژن و ۲ قانون پایستگی برای جریان خون شریانی و وریدی است. شبیه سازی مدل نشان می‌دهد که کدام فلپ بعد از چهار ساعت از انتقال زنده بیرون می‌آید و کدام دچار بافت مردگی می‌شود. در شکل ۵ مثالی از یک فلپ با ابعاد ۴ در ۲/۵ در ۱ سانتیمتر با قطرهای شریانی مختلف از ۰/۲ سانتیمتر تا ۱/۲ سانتیمتر نمایش داده می‌شود. هر پاره خط

عمودی نمایش دهنده گستره سطح اکسیژن در فلپ می‌باشد. زمانی که سطح زیر ۰/۱۵ باشد (که ۱۵ درصد سطح اکسیژن در بافت سالم است) فلپ دچار بافت مردگی می‌شود. برای دست یافتن به یک مدل پیش‌بینی



شکل ۵: محدوده غلظت اکسیژن در فلپ با ابعاد ۴ در ۲/۵ در ۱ سانتی‌متر با قطر شریانی مختلف در محدوده ۰/۲ سانتی متر تا ۱/۲ سانتی متر.

کننده و قابل استفاده برای جراح، آزمایشات با مدل‌های حیوانی جهت تعیین دقیق‌تر پارامترها در معادلات دیفرانسیل و، مهم‌تر از آن، پرداختن در مدل به مسئله ناهمگونی عروق در بافت، نیاز است.

۶. سیستم‌های واکنش-انتشار-هایپربولیک در حمل و نقل نوروفیلامنت در آکسون

بیشتر پروتئین‌های آکسونی در بدنه سلول عصبی سنتز می‌شوند و توسط مکانیسم‌های حمل آکسون در امتداد آکسون‌ها منتقل می‌شوند.

یک مدل ریاضی توسط کراسین و همکاران [۳] ساخته شد که پروفایل و سرعت جمعیت پروتئین‌های منتقل شده را به همان صورتی تعیین می‌کند که در آزمایش‌های درون تنی (درون جانوری) و برون تنی (در محیط کشت) مشاهده شده است. مدل توسط یک دستگاه هایپربولیک از معادلات زیر توصیف شده است:

$$\epsilon(\partial_t + v_i\partial_x)p_i = \sum_{j=1}^{n} k_{ij}p_j, \quad 0 < x < \infty,\ t > 0,\ 1 \leq i \leq n,$$

که درآن $\sum_{i=1}^{n} k_{ij} = 0$، برای $i \neq j$ داریم $k_{ij} \geq 0$ و $0 < \epsilon \leq 1$. دراینجا $p_i(x,t)$ چگالی محموله در یکی از n حالت‌ها (حرکت به جلو در طول مسیر، حرکت به عقب، استراحت، خارج از مسیر و غیره) و x فاصله تا بدنه سلول است. در [۸]، با قرار دادن

$$p_m(x,t) = \lambda_m Q_m\left(\frac{x - vt}{\sqrt{\epsilon}}, t\right),$$

که درآن λ_m توسط شرایط مرزی در $x=0$ تعیین می‌شود و v میانگین وزنی سرعت‌های v_i (v_i ها می‌توانند مثبت و یا منفی باشند) است، ثابت شد هنگامی که $\epsilon \to 0$، داریم $Q_m(s,t) \to Q(s,t)$ که درآن $Q(s,t)$ جواب کران‌دار یک سیستم هایپربولیک به صورت زیر است: سرعت آن ثابت است اما پروفایل آن کاهش می‌یابد.

$$(\partial_t - \sigma^2\partial_s^2)Q(s,t) = 0, \quad -\infty < s < \infty,\ t > 0,$$

$$Q(s,0) = \begin{cases} 1 & -\infty < s < 0 \\ q_0(s) & 0 < s < \infty, \end{cases}$$

که در آن $q_0(s)$ به شرایط اولیه p_i وابسته است و σ^2 تابعی از k_{ij} می‌باشد.

این نتیجه که الهام گرفته از محاسبات رسمی رید و همکاران [۱۶] است، نشان می‌دهد که محموله به صورت یک موج تقریبی حرکت می‌کند: سرعت آن ثابت است اما پروفایل آن کاهش می‌یابد.

نتیجه بالا به حالتی که حرکت محموله در چندمسیره‌ها را نیز شامل شود، گسترش یافت [۹].

۷. پاسخ ریه به عفونت

محیط ریه جهت سازماندهی مجدد و حذف مهاجمین، بدون ایجاد التهاب حاد، مختص شده است. با این حال، این استراتژی التهابی بسیار منظم می‌تواند برای میزبان، در هنگامی که یک پاسخ التهابی قوی و سریع برای ریشه‌کنی موثر پاتوژنها نیاز است، زیان آور باشد. چنین چیزی، برای مثال، در مراحل اولیه عفونت با مایکوباکتریوم سل دیده می‌شود. ماکروفاژهای آلوئولار[۷] که نقش مهمی را در سیستم ایمنی ذاتی در ریه ایفا می کنند، به تنهایی قادر به مقابل علیه تمام باکتری‌ها نیستند. با کمک خانواده دیگر از سلول ها به نام سلول های دارینه‌ای،[۸] ماکروفاژهای آلوئولار با گره های لنفاوی ارتباط برقرار می‌کنند تا گروهی از ماکروفاژهای التهابی به نام ماکروفاژهای به طور کلاسیک فعال شده (به اختصار CAM) را فعال کنند و آنها را به ریه‌ها انتقال دهند.

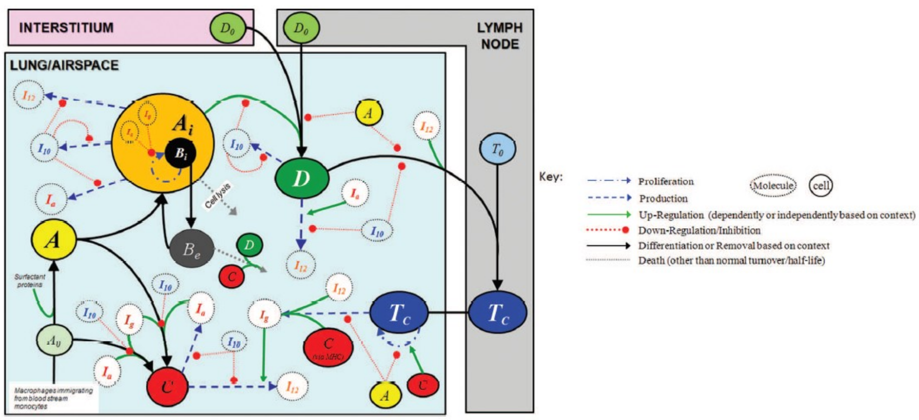
تقریباً دو ماه طول می‌کشد قبل از اینکه CAM ها جمعیت غالب ماکروفاژها در ریه شوند؛ یعنی قبل از اینکه تعداد سلولهای از تعداد ماکروفاژهای آلوئولار پیشی بگیرد. این زمان را زمان سوئیچ می‌نامند. با در نظر گرفتن اینکه بین ۵ تا ۱۰ درصد جمعیت جهان نشانه های کلینیکی بیماری سل در آنها ایجاد می‌شود، کاملاً روشن است که تحقیق در این باره که چطور می توان زمان سوئیچ را کوتاه‌تر کرد از اهمیت ویژه برخوردار است.

یک مدل ریاضی به وسیله دِی و همکاران [۴] برای پرداختن به این مسئله توسعه یافت. نموداری از فعل و

[۷] macrophage alvaeolar

[۸] dendritic

انفعالات بین گونه‌های سلولی مختلف، سیتوکین‌ها و باکتری‌ها را می‌توان در شکل ۶ دید که بر اساس متون زیست پزشکی تهیه شده است.



شکل ۶: نمودار فعل و انفعالات بین انواع سلولهای مختلف و سیتوکین‌ها. باکتری‌ها هم در ماکروفاژهای آلوئولار (A_i) و هم به صورت خارجي یافت می‌شوند.

بر اساس این نمودار یک دستگاه معادلات دیفرانسیل به دست می‌آید که پارامترهای آن از متون، یا پارامترهای تخمینی به‌دست آمده از تجزیه و تحلیل میزان حساسیت، گرفته شده است.

شبیه سازی های مدل برای زمان سوئیچ ۵۰ روز و، پس از بهبودی از عفونت، برای باقیمانده باکتری‌ها، 10^4 باکتری در سانتی متر مکعب را در ریه پیش‌بینی می‌کند؛ این اعداد در تطابق با متون زیست پزشکی است.

از این مدل برای تعیین تاثیر داروهای درمانی، مانند $\mathrm{IFN}-\gamma$، بر کوتاه سازی زمان سوئیچ و لذا کاهش بار باکتریایی در طول هفته‌های نخستین عفونت و کاهش باقیمانده بار باکتریایی پس از بهبود میزبان، استفاده می‌شود.

مدلسازی رئوستات[۹] ایمنی ماکروفاژهای ریه در پاسخ به عفونت تنها به عفونت سل محدود نمی‌شود. در واقع، همان ایده کاهش زمان سوئیچ برای سایر عفونت‌های هوازی نیز قابل بکارگیری است. با این حال، برای برخی عفونت‌ها، مطلوب این است که فعالسازی پاسخ شدید پیش التهابی ایمنی را کند کرد. این حالتی است که برای نمونه در سیاه زخم پیش می‌آید. در سیاه زخم پاسخ بسیار سمی و سریع سیستم ایمنی، میزبان آلوده را زیر فشار قرار می‌دهد و ممکن است منجر به شوک سپسیس[۱۰] شود.

---

[۹] rheostat

[۱۰] sepsis

۸. تمایز سلولی

سلول T نوعی سلول خونی است که مولفه کلیدی سیستم ایمنی است. سلول‌های T به سلول‌های TH1 و یا TH2 که دارای عملکرد متفاوت هستند، تمایز می‌یابند. تصمیم بر اینکه سلول به چه نوع سلولی تمایز یابد، وابسته به غلظت فاکتورهای نسخه برداری T-bet (χ_1) و GATA-3 (χ_2) در سلول می‌باشند. یک سلول به TH2 (TH1) تمایز می‌یابد، هرگاه χ_1 بالا (پایین) و χ_2 پایین (بالا) باشد. در این زمینه یک مدل ریاضی توسط یاتس و همکاران [۱۹] ([۱] را هم ببینید) توسعه یافته است. بر این اساس، χ_i توسط یک سیستم دینامیکی به صورت

$$\frac{d\chi_i}{dt} = f_i\left(\chi_1, \chi_2, S_i(t)\right) \qquad (i = 1, 2),$$

توسعه می‌یابد که در آن $S_i(t)$ یک سیگنال به صورت

$$S_i(t) = \frac{C_i(t) + \iint \chi_i \Phi(\chi_1, \chi_2, t) d\chi_1 d\chi_2}{\iint \Phi(\chi_1, \chi_2, t) d\chi_1 d\chi_2},$$

و $C_i(t)$ یک سیگنال بیرونی (یعنی یک عفونت) است و همچنین $\Phi(\chi_1, \chi_2, t)$ چگالی سلول‌ها با غلظت (χ_1, χ_2) در زمان t می‌باشد. تابع Φ در قانون پایستگی زیر

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} + \sum_{i=1}^{2} \frac{\partial}{\partial \chi_i}(f_i \Phi) = g\Phi,$$

صدق می‌کند که در آن g نرخ رشد، و f_i دارای فرم خاص

$$f_i(\chi_1, \chi_2, S_i(t))) = -\mu\chi_i + (\alpha_i \frac{\chi_i^n}{k_i^n + \chi_i^n} + \sigma_i \frac{s_i}{\rho_i + s_i})(\frac{1}{1 + \chi_j/\gamma_j}) + \beta_j,$$

است که در آن $(i, j) = (1, 2)$ و $(i, j) = (2, 1)$. فریدمن و همکاران در [۱۳] نشان دادند، زمانی که $t \to \infty$، تابع $\Phi(\chi_1, \chi_2, t)$، با توجه به پارامترهای سیستم دینامیکی، به اندازه دیراک ۱–قله، اندازه‌های دیراک ۲–قله، و یا اندازه‌های دیراک ۴–قله همگراست. ایده اثبات این است که از یک دنباله تطبیقی تودرتو از دامنه‌هایی که با افزایش زمان مسیرهای سیستم دینامیکی را محصور می‌کنند استفاده کنیم و سپس ثابت کنیم که دنباله تودرتو به ۱، ۲ یا ۴ نقطه همگراست. مکان هر قله در صفحه (χ_1, χ_2)، معین می‌کند که آیا آن نقطه نمایشی از سلول‌های TH1 است و یا سلول‌های TH2.

چنین ایده‌ای را می‌توان برای سیستم‌های دینامیکی دیگر با ضرایب غیرموضعی به کار بست.

۹. نتیجه

از لحاظ تاریخی، علم و تکنولوژی یک نیروی پیش‌برنده برای قضیه‌های جدید در ریاضی بوده‌اند. همبستگی عالی بین علوم فیزیک و ریاضی در جهان شناخته شده است. هر دو رشته با حمایت از یکدیگر پیشرفت کردند. معلم مشهور، جان دیویی، در کتابش به‌نام کودک و جامعه (۱۹۰۱) می‌نویسد که ''ما یکسری زمین‌های دسته‌بندی شده نداریم که یکی از آنها ریاضی باشد دیگری فیزیک و دیگری تاریخ. ما نبایستی به مدت طولانی به هر کدام از آن‌ها به تنهایی بپردازیم. ما در جهانی زندگی می‌کنیم که تمام کناره‌ها و جوانب آن به یکدیگر گره خورده‌اند؛ همه مطالعات در ورای روابطی که در یک جهان مشترک بزرگ هستند، رشد می‌کنند.'' درستی آن چیزی که جان دیویی در سال ۱۹۰۱ نوشت، امروزه بیشتر به چشم می‌آید، به ویژه در ریاضیات زیستی. هرچند مثال‌های کمی در این مقاله هستند که گویای این مطلب‌اند، اما در ورای این مثال‌ها، حیطه‌هایی اساسی و قابل توجه از زیست شناسی موجوداند که توسط ریاضیات پیشرفت کرده‌اند، مانند علوم اعصاب محاسباتی، دینامیک جمعیت، بوم شناسی، شیوع بیماری و گیاه شناسی نمونه‌هایی از این نوع هستند. در ریاضیات نیز می‌توان مطالعاتی را یافت که با استفاده از کاربردهای زیست شناسی انجام می‌شوند مانند معادلات واکنش–انتشار، شکل‌گیری الگو، معادلات دیفرانسیل تصادفی، روش‌های عددی و روش‌های ترکیبی که روش‌های گسسته را به پیوسته مرتبط می‌کنند. با درنظر گرفتن رویه حاضر در ریاضیات زیستی، من معتقدم که در دهه پیش رو ریاضیات مرز آینده زیست شناسی و زیست شناسی مرز آینده ریاضیات خواهد بود.

نسخه انگلیسی این مقاله را در [۶] ببینید.

مراجع

[1] B.D. Aguda and A. Friedman, *Models of Cellular Regulation*, Oxford University Press, 2008.

[2] X. Chen and A. Friedman, *A free boundary problem for an elliptic-hyperbolic system: An application to tumor growth*, SIAM J. Math. Anal. **35** (2003) 974– 986.

[3] G. Craciun, A. Brown and A. Friedman, *A dynamical system model of neurofilament transport in axons*, J. Theor. Biology **237** (2005) 316–322.

[4] J. Day, A. Friedman and L.S. Schlesinger, *Modeling the immune response rheostat of macrophages in the lung in response to infection*, PNAS **106** (2009) 11246–11251.

[5] M. Fontelus and A. Friedman, *Symmetry-breaking bifurcations of free boundary problems in three dimensions*, Asymptotic Analysis **35** (2003) 187–206.

[6] A. Friedman, *What is Mathematical Biology and how useful is it?* Notices Amer. Math. Soc. **57** (2010), no. 7, 851-857.

[7] A. Friedman and B. Hu, *Bifurcation from stability to instability for a free boundary problem arising in a tumor model*, Archive Rat. Mech. and Anal. **180** (2006), 293–330.

[8] A. Friedman and B. Hu, *Uniform convergence for approximate traveling waves in reaction-hyperbolic systems*, Indiana Univ. Math. J. **56** (2007) 2133–2158.

[9] A. Friedman and B. Hu, *Uniform convergence for approximate traveling waves in linear reaction-diffusion-hyperbolic systems*, Arch. Rat. Mech. Anal. **186** (2007) 251–274.

[10] A. Friedman and B. Hu, *Bifurcation for a free boundary problem modeling tumor growth by Stokes equation*, SIAM J. Math. Anal. **39** (2007) 174–194.

[11] A. Friedman and B. Hu, *Bifurcation from stability to instability for a free boundary problem modeling tumor growth by Stokes equation*, J. Math. Anal. Appl. **327** (2007) 643–664.

[12] A. Friedman and B. Hu, *Stability and instability of Liapunov- Schmidt and Hopf bifurcation for a free boundary problem arising in a tumor model*, Trans. Amer. Math. Soc. **360** (2008) 5291–5342.

[13] A. Friedman, C.Y. Kao and C.W. Shih, *Asymptotic phases in cell differentiation model*, J. Diff. Eqs. (2009) 736–769.

[14] A. Friedman and F. Reitch, *Symmetry-reactive bifurcation of analytic solutions to free boundary problems: An application to a model of tumor growth*, Trans. Amer. Math. Soc. **353** (2001) 1587–1634.

[15] A. Matzavinos, C.Y. Kao, J. Edward, F. Green, A. Sutradhar, M. Miller and A. Friedman, *Modeling oxygen transport in surgical tissue transfer*, PNAS **106** (2009),12091–12096.

[16] M.C. Reed, S. Venakides and J.J. Blum, *Approximate traveling waves in linear reaction-hyperbolic equations*, SIAM J. Appl. Math. **50** (1990) 167–180.

[17] S. Roy, G. Gordillo, V. Bergdall, J. Green, C.B. Marsh, L.J. Gould and C.K. Sen, *Characterization of a pre-clinical model of chronic ischemic wound*, Physiol. Genomics **37** (2009) 211–224.

[18] C. Xue, A. Friedman and C.K. Sen, *A mathematicalmodel of ischemic cutaneous wounds*, PNAS **106** (2009) 16782–16787.

[19] A. Yates, R. Callard and J. Stark, *Combining cytokine signaling with T-bet and GATA-3 regulations in TH1 and TH2 differentiation: A model for cellular decision making*, J. Theor. Biology **231** (2004) 181–196.